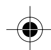
Глава 7

Метафморфозы подобия, альтернативные модели и валидация

Эмпирическая аналогия отношений между человеком и животными лежит в основе биомедицины и фармакомоделирования. Развитие практики моделирования привело к необходимости решения ряда логических проблем этих умозаключений. Поскольку традиционная логика игнорировала эти проблемы, как и саму форму вывода, врачи и биологи взялись за их решение сами [4, 17, 19, 27]. Важнейшими из них являются проблемы условий правомерности использования таких аналогий.




NB! Исходным понятием теории подобия и его простейшей формой подобия является *пространственное подобие*. В биомедицинских моделях под ними зачастую понимается сходство морфофункциональных параметров.

В медико-биологических исследованиях в основном используются *модели трех порядков*: лабораторные животные, альтернативные тест-объекты и математические модели. Для того чтобы перенос экспериментальных данных с модели на человека был правомерен, надежен и в принципе допустим, необходимо соблюдение основного условия моделирования, а именно *принципа подобия* экспериментальной модели оригиналу, отклик которого на воздействие любого внешнего фактора окружающей среды она должна воспроизвести. Условия, понятия и принцип подобия реализуются через *критерии* и *константы подобия* [4, 6, 7].

Многообразия и критерии подобия

Остановимся на необходимых условиях подобия и признаках, входящих в определение понятия подобия, делающих их подобными. Всегда ли эти признаки совместимы друг с другом и не противоречит ли в некоторых случаях требование тождественности основного уравнения,

описывающего явления, требованию наличия преобразований подобия? Уравнение должно описывать подобные явления, иметь одну и ту же форму для целой группы, отвечать условиям гомогенности функций.

Проблема выбора констант подобия связана с определением конкретной формы ограничений, накладываемых на этот выбор. Рассмотрим условия инвариантности функции по отношению к масштабным преобразованиям.

Пусть функция имеет вид $F(u_1, ..., u_n) = 0$. Такое уравнение описывает целый класс явлений. Выберем из них два явления, для которых имеют место масштабные преобразования $\forall u$:

$$\forall u \; F(u_1', ..., u_n') \Rightarrow 0; \qquad (7.1)$$

$$\forall u \; F(u_1'', ..., u_n'') \Rightarrow 0. \qquad (7.2)$$

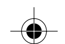
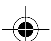
Здесь $u_1', ..., u_n'$; $u_1'', ..., u_n''$ – различные значения величин $u_1, ..., u_n$.

Если два выбранных нами явления подобны, то имеют место масштабные преобразования:

$$u_1'' = k_1 u_1'; \qquad (7.3)$$

$$...$$

$$u_n'' = k_n u_n'. \qquad (7.4)$$

Согласно определению подобия, для того чтобы два явления были подобны, требуется сосуществование уравнений:

$$\forall u \; F(u_1, ..., u_n) \Rightarrow 0; \qquad (7.5)$$

$$\forall u \; F(k_1 u_1, ..., k_n u_n) \Rightarrow 0. \qquad (7.6)$$

Для этого необходимо, чтобы $F(k_1 u_1, ..., k_n u_n)$ тождественно обращалось в нуль при значениях переменных, удовлетворяющих $F(u_1, ..., u_n) = 0$. Это возможно лишь при:

$$\forall u \; F(k_1 u_1, ..., k_n u_n) \Rightarrow \varphi(k_1, ..., k_n) \, F(u_1, ..., u_n), \qquad (7.7)$$

когда равенство нулю правой части неминуемо влечет за собой равенство нулю левой.

Таким образом, в том случае, если F описывает подобные явления, то при умножении всех величин, стоящих под знаком функции, на постоянные множители, все постоянные выносятся из-под знака функции, образуя некоторый множитель для функции в целом. Масштабное преобразование отдельных переменных биомодели приводит к масштабному преобразованию всей функции в целом. Функции, обладаю-

щие таким свойством, носят название *гомогенных*. Уравнение же, которое при переносе всех его членов в левую часть принимает вид $H = 0$, где H – гомогенная функция, называется гомогенным уравнением.

Итак, чтобы функция могла описывать подобные явления, необходимо, чтобы она, как и соответствующее уравнение, была гомогенной в биомодели [4, 7].

Существует класс *степенных* функций, которые являются гомогенными независимо от выбора множителей k_i. Возьмем уравнение, в левой части которого находится степенное выражение

$$\forall u \; F(u_1, \ldots, u_n) \Rightarrow u_1^{\alpha 1}, \ldots, u_n^{\alpha n} \Rightarrow 0. \qquad (7.8)$$

Подставляя $u_i = k_i u_i$, получим:

$$\forall u \; F(k_1 u_1, \ldots, k_n u_n) \Rightarrow (k_1 u_1)^{\alpha 1} \ldots (k_u u_n)^{\alpha n} \Rightarrow 0, \qquad (7.9)$$

или

$$\forall u \; F(k_1 u_1, \ldots, k_n u_n) \Rightarrow (k_1^{\alpha 1}, \ldots, k_n^{\alpha n})(u_1^{\alpha 1}, \ldots, u_n^{\alpha n}) = 0, \quad (7.10)$$

то есть, полагая $k_1^{\alpha 1} \ldots k_n^{\alpha n} \Rightarrow k$, получим:

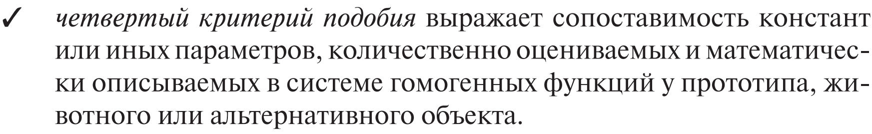


$$\forall u \; F(k_1 u_1, \ldots, k_n u_n) \Rightarrow kF(u_1, \ldots, u_n) \Rightarrow 0. \qquad (7.11)$$



Такие функции можно назвать *безусловно гомогенными*. Они остаются инвариантными по отношению к любым масштабным преобразованиям, как следствие самой структуры функции. Остальные функции являются инвариантными лишь по отношению к определенным типам масштабных преобразований, удовлетворяющих тем или иным условиям. Эти функции называются *условно гомогенными*. К ним относится подавляющее большинство функций, с которыми приходится встречаться при решении задач биомедицинского моделирования. В биомедицине, как и в целом в формально-логическом моделировании, общепринятыми являются пять критериев подобия. Остановимся на первых четырех:

- ✓ *первый критерий подобия* отображает пространственное сходство или общность морфо-функциональных характеристик органов и систем у прототипа человека и его биологической или альтернативной модели;
- ✓ *второй критерий подобия* отображает единство или сходство метаболических, нейрорегуляторных, двигательных, эндокринных и экзокринных функций или их аналогов в альтернативных моделях;
- ✓ *третий критерий подобия* отображает единство или максимальное сходство эффектов критических систем и органов по их реагированию на выбранное или исследуемое воздействие;



- ✓ *четвертый критерий подобия* выражает сопоставимость констант или иных параметров, количественно оцениваемых и математически описываемых в системе гомогенных функций у прототипа, животного или альтернативного объекта.

Соблюдение в модели этих критериев подобия позволяет осуществлять *эффективную экстраполяцию* с модели на прототип и обратно. Некоторые авторы априорно полагают, что лишь при соблюдении этих критериев можно достигнуть идеальной однозначности в биомоделировании. Это не так, а точнее – далеко не так.

Здесь мы приводим сравнительную таблицу межвидовых различий человека и животных (табл. 7.1). Давайте заглянем в нее и мысленно сравним с такими показателями, как максимально возможные скорости передвижения и длины прыжков. В соответствии с третьим критерием подобия эти параметры будут являться *критичными* как в избегании от опасности, так и в преследовании жертвы. Естественно, что эти реакции должны быть функционально обеспечены со стороны ЦНС, системы дыхания, кровообращения, энергообеспечения и поставки кислорода системой крови. С большей или меньшей степенью достоверности мы можем сказать, что в ряду сравнительных и абсолютных данных  соблюдается условная гомогенность для человека и животных по всем  параметрам, а для некоторых констант и коэффициентов, например для уровня цефализации и отношения масс головного/спинного мозга, расчет степенных функций выявляет не только их безусловную гомогенность, но и физиологическую доминантность [4, 21].

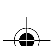
Пятое подобие

Несколько выше мы выразили определенное сомнение в отношении излишнего оптимизма ряда авторов, считающих выполнение условий четырех критериев подобия достаточным для объявления вступившей в силу *эффективной экстраполяции* [20, 27].

Проиллюстрировать наш скепсис чрезвычайно просто. Представим себе, что мы зафиксируем в прыжке или беге человека и животных разных видов и будем снимать параметры. На первом прыжке и на сотом мы получим абсолютно разные показатели, а уж на многотысячном – лошадь или кенгуру не только оставят всех позади по скоростным показателям, но и по чисто материальным проявлениям, если не в виде трупов, то уж полутрупов точно. Иными словами, мы должны внести еще ряд критериев, которые бы оценили массу динамических, энергетических, силовых, психофизических и других характеристик [2, 3, 4].

Таблица 7.1

Соотношение показателей жизнедеятельности в ряду млекопитающих



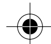

Показатель		Мышь	Крыса	Морская свинка	Кролик	Собака	Мини-свинья	Овца	Человек
Максимальная скорость передвижения, км/ч		8-12 (0,25)	10 (0,25)	5 (0,13)	8 (0,2)	40-110 (0,45)	22 (0,55)	27 (0,68)	40 (1,0)
Отношение максимальной длины прыжка к длине тела		5	5	4	5	4	2,5	2,9	2,5
Система дыхания									
Площадь внутренней поверхности легких, $м^2$		0,12 (0,0013)	0,56 (0,0062)	1,7 (0,019)	5,9 (0,07)	85,0 (0,94)	90 (1,0)	95 (1,05)	90,0 (1,0)
Частота дыхания в минуту		163 (11,6)	85 (6,07)	90 (6,4)	37 (2,6)	18 (1,3)	19 (1,2-1,6)	20 (1,4)	12-16 (1,0)
Потребление кислорода, г O_2/кг массы тела/ч		3,5 (12,5)	2,4 (8,6)	1,9 (6,8)	1,3 (4,6)	0,72 (2,6)	0,3 (1,1)	0,26 (0,9)	0,28 (1,0)
Система кровообращения									
Масса сердца, % от массы тела		7,0 (1,6)	3,6 (0,84)	4,0 (0,9)	3,2 (0,7)	6,8 (1,58)	4,6	5,7	4,3 (1,0)
Частота сердечных сокращений в минуту		450-550 (6,67)	260-450 (4,7)	200-312 (3,4)	150-280 (2,87)	60-180 (1,6)	60-80 (0,9)	60-80 (0,9)	60-90 (1,0)
Минутный объем сердца, л/мин		–	–	–	1-2 (0,22)	2-3 (0,37)	4-5 (0,67)	3-7 (0,74)	5,5-8 (1,0)
Артериальное давление, мм рт. ст.	систолическое	147 (1,23)	145 (1,21)	77 (0,64)	110 (0,92)	156 (1,30)	170 (1,42)	103 (0,86)	120 (0,98)
	диастолическое	106 (1,33)	105 (1,31)	47 (0,59)	80 (1,0)	100 (1,25)	110 (1,38)	85 (1,06)	80 (1,0)
Система крови									
Масса циркулирующей крови, % от массы тела		5,8 (0,81)	7,5 (1,05)	7,5 (0,05)	7,5 (0,05)	8,6 (1,2)	4,6 (0,64)	8,1 (1,13)	7,1-7,8* 6,5-7,1
Число эритроцитов, млн/$мм^3$		9,5 (2,16)	9,0 (2,05)	5,6 (1,27)	6,1 (1,34)	6,7 (1,52)	7,0 (1,59)	6,7 (1,47)	4,0-5,1* 3,7-4,7
Продолжит. жизни эритроцитов, сут.		20-45 (0,25)	45-68 (0,44)	80-90 (0,66)	45-68 (0,44)	90-135 (0,87)	62-71 (0,52)	70-135 (0,79)	108-150 (1,0)
Гемоглобин, г Hb/100 мл крови		12,5 (0,83)	13,2 (0,88)	15,9 (1,06)	11,8 (0,79)	16,8 (1,12)	13,3 (0,89)	12,5 (0,83)	14-18* 12-16
Емкость крови по кислороду, $см^3$ O_2/10 $см^3$ крови		17,3 (0,81)	18,2 (0,87)	21,3 (1,0)	16,0 (0,75)	19,8 (0,93)	17,8 (0,84)	18,5 (0,89)	21,3 (1,0)

* Вверху показатели для мужчин, внизу – для женщин.

Как видим, казалось бы, крайне простая проблема неожиданно и существенно усложнилась. Каков же выход из этого тупика?

Существуют формулировки достаточных условий подобия, в которых *исключено понятие о критериях*. Так как условия однозначности относятся тоже к некоторой системе, составляющей часть рассматриваемой системы, то понятие подобия условий однозначности уже должно содержать в себе и условие инвариантности их критериев. Поэтому можно сказать: системы подобны, если их условия однозначности подобны [4, 6, 7]. При этом все время предполагается, что уравнения, описывающие оба явления, имеют одну и ту же форму. Таким образом, понятие подобия можно сформулировать как *подобие условий однозначности* при *тождественности основной системы уравнений*. Это дает достаточное основание для утверждения подобия явлений. То есть для подобия явлений кроме тождественности уравнений достаточно геометрического и временного подобия, подобия биологических констант и подобия начальных и граничных условий, функций и эффектов.

Итак, мы столкнулись с *пятым, временны́м видом подобия*, не входящим в одно из подмножеств пространственного подобия. Определим его место в биомоделировании.




NB! Временно́е подобие определяется аналогично геометрическому. Момент времени численно определяется величиной интервала между ним и другим моментом, принятым за начало отсчета. Отрезок времени, в течение которого происходит явление, состоит из бесконечного множества таких моментов – временных «точек».

Два биологических явления будут подобными во временном отношении в том случае, если все временные точки одного из них можно получить при помощи умножения на одно и то же k число раз чисел, выражающих соответственные временные точки другого биологического же явления.

$$\tau'' = k\tau'. \tag{7.12}$$

Например, такое преобразование во времени аналогично однородной конформации биомолекул в пространстве, при помощи которой определяется пространственное подобие. Его можно рассматривать как масштабное преобразование. Тогда, как и в случае пространственного подобия, соответственные временные точки подобных явлений будут эквивалентны в числовом отношении, отличаясь друг от друга лишь масштабом.

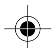
Поскольку для любых двух пар соответственных точек

$$\tau_1'' = k\tau_1' \text{ и } \tau_2'' = k\tau_2', \text{ то } (\tau_1' - \tau_2')/(\tau_1'' - \tau_2'') = k, \tag{7.13}$$

отношение любого временного отрезка явления к соответственному отрезку подобного ему явления есть величина постоянная. Она, как и в случае пространственного подобия, носит название множителя преобразования.

Группы подобных во временном отношении явлений отличаются друг от друга лишь абсолютной величиной множителя преобразования. Временное подобие носит название *гомохронии*. В частном случае при $k = 1$ оно переходит в *синхронию* так же, как пространственное подобие при $k = 1$ превращается в равенство.

О биологическом подобии систем, то есть о подобии их параметров, определяющих физиологические свойства, можно говорить лишь в том случае, если эти параметры *не являются величинами постоянными*. В противном случае любые две биосистемы были бы подобны, так как отношение двух постоянных есть величина постоянная. Иными словами, мы имели бы в качестве модели кошки не другую кошку, а ее саму. Это конечно идеальная модель, но вряд ли она нам интересна с точки зрения биомедицины и биомоделирования.



При моделировании любых характеристик, изменяющихся во времени и пространстве, будь то скорость развития лекарственных эффектов или побочных проявлений, параметры фармакокинетики, динамика процессов воспаления и репарации при воздействии микробных факторов и т.д. [9, 12, 13, 18], необходимость определения степени подобия используемой модели по временному критерию обязательна и требует внесения соответствующих констант.

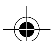
Однако даже при соблюдении всех условий результаты единичного медико-биологического опыта, выраженные в форме зависимостей между размерными величинами, не могут быть распространены на другие явления. Такие результаты характеризуют лишь единичное. Например, с учетом временного подобия можно перенести некоторые критерии моделирования гидродинамики на рыбках гуппи в отношении дельфина или тюленя, но не в отношении слона или человека. Иными словами, если мы будем выражать результаты опытов не в форме зависимостей между размерными величинами, а пользуясь критериями подобия, то записанный в таком виде результат будет характеризовать уже не единичное явление, а целую группу явлений, то есть все явления, подобные друг другу.

Пусть удастся показать, что $\pi = k$, где π – критерий подобия, k – определенное число. Данное равенство соответствует различным условиям опыта со всеми возможными численными результатами. Оно утверждает, что при всем разнообразии числовых данных определенные их комбинации, составляющие критерии подобия, подчинены



соотношению, выраженному в данном равенстве. Поскольку таких комбинаций множество, устанавливается связь между разнообразными явлениями, которые, однако, все должны принадлежать к одной группе, то есть быть подобными друг другу.

Установив эмпирически зависимость $\pi = k$, мы получим право переносить результаты опытов с одними явлениями на другие, существенно отличающиеся от первых. Например, результаты, полученные при наблюдении движения крови в артерии определенного размера, могут быть перенесены на движение жидкости с другими физическими свойствами при других определяющих размерах системы. Таким образом, мы можем использовать не биологическую, а физическую или физико-химическую модель сосуда, насытить ее датчиками и поэтапно исследовать все интересующие нас параметры крови: скорость движения, вязкость, изменения агрегатного состояния и т.д. Это может оказаться весьма полезным устройством для изучения влияния и временных параметров лекарств и ксенобиотиков. Последующая математизация процесса даст нам право использоватть принципы полного подобия систем для биомоделирования на животных и экстраполяции в отношении человека.



Аллометрия и корректность экстраполяции



Структурно-функциональные сходства субмолекулярных, молекулярных и клеточных образований живых существ наталкивают многих исследователей на мысль о легкости или, по крайней мере, принципиальной возможности экстраполяции данных практически с любого объекта на человека. Многие характеристики функционирования человека невозможно смоделировать в эксперименте. Иногда в этом нет и необходимости, но часто этому препятствуют непреодолимые пока методологические, методические или технические ограничения. Но даже в методически доступных исследованиях мы не всегда просто получаем искомые данные [1, 4, 5, 11].

Рассмотрим два примера клеточного уровня, дабы удобнее было сравнить с альтернативными моделями. В табл. 7.2 показаны численные характеристики пулов эритроидной и миелоидной линии крови у человека и животных [2].

Это наглядный пример статического, зафиксированного во времени экспериментального материала, вполне или частично отвечающего одному из четырех критериев подобия. Чтобы исходные параметры были более конгруентны, следует сделать экспериментальный шаг к пятому критерию подобия, а в нашем случае – к оценке кинетических характеристик процессов кроветворения у животных и человека.


Таблица 7.2

Абсолютные и относительные к человеку (в скобках) показатели эритропоэза и миелопоэза

Показатель		Мышь	Крыса	Собака	Мини-свинья	Человек
Эритроидная линия	Продукция, (кл/сут х кг) $\times 10^9$	10,8 (0,77)	2,9-3,3 (0,21-0,24)	13 (0,93)	13,7 (0,98)	14,0 (1,0)
	Содержание клеток в делящемся пуле, (кл/кг $\times 10^9$)	2,27 (0,5)	1,85 (0,41)	5,48-10,3 (1,2-2,27)	4,1-5,7 (0,9-1,25)	4,55 (1,0)
	Время пребывания в крови, сут.	23 (0,18)	50 (0,40)	90-135 (0,71-1,07)	115-130 (0,9-1,0)	126 (1,0)
Миелоидная линия	Продукция (кл/сут $\times$ кг) $\times 10^9$	0,35-2,1 (0,16-0,96)	0,6 -2,8 (0,27-1,27)	0,78-3,05 (0,35-1,38)	1,7-2,6 (0,77-1,18)	2,2 (1,0)
	Содержание клеток в делящемся пуле, (кл/кг) $\times 10^9$	1,88-4,05 (0,66-1,18)	2,1-4,7 (0,74-1,65)	2,34-5,5 (0,82-1,93)	2,2-3,5 (0,77-1,23)	2,85 (1,0)
	Время пребывания в крови, сут.	0,2-0,28 (0,67-0,93)	0,21-0,32 (),7-1,07)	0,23-0,4 (0,77-1,33)	0,3-0,35 (1,0-1,17)	0,3 (1,0)




Поскольку суть экспериментальных исследований состоит в изучении наиболее общих закономерностей изменений в организме человека под влиянием внутренних процессов и факторов среды, необходимы, безусловно, корректные подходы, пути и методы экстраполяции и переноса данных с биообъектов, будь то животные или тест-системы. Следует всегда помнить, что механизмы работы клеток в сложных системах животных-макроорганизмах, в клеточных культурах и одноклеточных организмах могут быть столь различны, что речь будет идти уже не о количественных различиях, а об иных качественных особенностях и существенно иных закономерностях.

Возникает вполне закономерный вопрос: а как далеко может простираться понятие аллометрии и может ли оно быть применено в отношении альтернативных моделей 2-го порядка.

NB! Аллометрия (от греч. *allos* – другой, иной) – это сравнительные измерения разных видов живых организмов по каким-то общим признакам. Аллометрия включает не только и не столько взаимные измерения, а прежде всего установление сходства морфо-функциональных характеристик и иных важнейших параметров в целях прежде всего экстраполяции.

Таблица 7.3

Кинетика клеток в тканях животных и человека (соотношение животное/человек)

Исследуемая система и показатель		Мышь	Крыса	Кролик	Собака	Мини-свинья	Человек
Продолжительность созревания в костном мозге, дни	эритроцитов	2-3 (0,5)	2-4 (0,5-1,0)	8-10 (2,0-2,5)	2-3 (0,5-0,8)	3-6 (0,82)	4-7 (1,0)
	тромбоцитов	2-4 (0,34)	2-3 (0,5)	5-6 (1,2-1,5)	4-9 (1,0-2,2)	4-10 (1,0)	4-10 (1,0)
Продолжительность жизни, сут.	эритроцитов	12-50 (0,1-0,5)	25-60 (0,2-0,6)	50-70 (0,5-0,6)	90-135 (0,8-1,2)	96-115 (1,79)	109-127 (1,0)
	гранулоцитов	41-45	2-4	3-5	4-6	5-7	-
	тромбоцитов	-	4-5 (0,5-0,6)	3-4 (0,4-0,5)	7-8 (1,13)	8-9 (1,0)	8-9 (1,0)

Корректность экстраполяции особенно важна при использовании в исследованиях альтернативных биологических моделей 2-го порядка. Наиболее часто используемые биологические модели 2-го порядка, такие, как дафнии, рыбы, инфузории, светящиеся бактерии, сперматозоиды быка, клеточные культуры, по всем или нескольким критериям не подобны человеку [4, 5, 12] . В силу особенностей таксономических механизмов организации живых структур имеет место резкое и теоретически почти не предсказуемое варьирование различий концентраций реагирования биотест-объектов на отдельные вещества значимых, то есть близких к предельно допустимым, концентраций этих соединений для человека. Независимо от того, какой метод биотестирования используется, почти во всех случаях для большинства тестируемых веществ концентрации реагирования биотест-объектов в сотни и тысячи раз превышают ПДК для человека [4, 5, 8, 19].




Меганечувствительность биотестов к концентрациям для ряда веществ, значимых для человека, помимо биологического неподобия моделей, имеет и другие причины, одна из которых – экстраполяция данных кратковременных, большей частью острых, опытов на биотест-объектах на условия хронического воздействия на человека, когда летальные (или близкие к ним) концентрации, полученные при биотестировании, приравниваются к уровням гигиенических ПДК. Кроме того, такой фактор, как кумуляция, весьма мало значим для биотест-объектов по сравнению с человеком. В частности, различия в оценках кумулятивности веществ для человека и дафний достигают 4-6 порядков. Поэтому биотестирование не пригодно для оценки кумулятивных свойств веществ для человека. Например, прямая экстрапо-

ляция данных может свидетельствовать о безопасности для населения воды, содержащей высокие, заведомо токсичные для человека концентрации загрязнений.

NB! Для минимизации вероятности ошибок экстраполяции необходимо приводить концентрации реагирования биотест-объектов на тест-вещества и осуществлять биотестирование в строго регламентированных рамках.

Математические уравнения, связывающие протекающие во времени биологические реакции организма с массой тела, дают возможность рассчитать коэффициенты или константы подобия относительных скоростей этих реакций для лабораторных животных и человека. Константы подобия показывают, во сколько раз быстрее (или медленнее) может развиться интоксикация у животного по сравнению с человекам из-за большей (или меньшей) интенсивности биологических процессов, и составляют, по нашим расчетам, если *человека принять за единицу*: для мыши ~9,7 , крысы ~5,2, морской свинки ~4,3, кролика ~2,5, собаки ~1,7, овцы ~1,4, свиньи ~0,83 и лошади ~0,75. При переходе на реальное время это означает, что, например, интоксикация или побочная реакция лекарств, развивающаяся у крысы за 3 месяца, проявится у мыши уже через 1,5 месяца, у кролика – через 6 месяцев, собаки – через 1 месяц, человека – 16 месяцев, а у лошади – только через 22 месяца воздействия вещества. Существование аллометрических зависимостей времени для развития эффектов интоксикации необходимо принимать во внимание, оценивая достаточность длительности фармакологических и токсикологических опытов при экстраполяции данных с животных на человека [1, 4, 5].




От удельной поверхности к массе тела

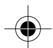
Аллометрические уравнения являются выражением регрессии, которое описывает вариацию одного параметра в зависимости от другого, обычно от массы тела. Есть несколько видов уравнений регрессии (то есть линейная регрессия, основная ось и снижение от основной оси), и, если корреляция p от W не слишком велика, найденные величины градиента и отрезок, отсекаемый на оси y, будут зависеть от выбранного метода нахождения регрессии [19]. Короче, аллометрическое уравнение зависит от способа, выбранного для их нахождения, так как оно является статистической аппроксимацией, а не функциональной математической зависимостью.

Хотя математические модели уже давно и успешно используются в биологии и медицине, проблемы оптимизации и систематизации

таких моделей, оценки их эвристической значимости, определения граничных условий применения в конкретных условиях нуждаются в дальнейших исследованиях и интерпретациях.

Эксперименты, проведенные на животных с учетом размера тела и основных физиологических показателей различных видов млекопитающих, позволяют сделать некоторые заключения относительно характеристик организма человека и его функций. Важными в этом отношении являются такие показатели, как интенсивность метаболизма, анатомия, частота сердечных сокращений и химия организма. Существуют впечатляющие корреляции этих показателей с размерами организма [5, 8, 19].

Одним из таких показателей является *единица удельной поверхности тела* млекопитающих. Как ни странно, мы упрямо рассчитываем *ED, MD, LD, CD* в мг/кг, а не в мг/см^2, хотя многочисленные данные для огромного количества лекарств и ксенобиотиков показывают, что если равноэффективные дозы для человека и животных различаются в разы по соотношению поверхности тела, то по соотношению массы тела – в сотни и тысячи раз. Это легко пересчитать по табл. 7.4.




Наиболее наглядным явлением и поразительным примером является постоянство удельной поверхности тела. Как видно из рис. 7.1, внешняя удельная поверхность тела млекопитающих и других позвоночных остается равной удвоенной удельной поверхности сферы с таким же объемом при изменении массы тела в 107 раз. Более высокие значения

Таблица 7.4

Масса органов и тканей (в % от массы тела) у животных и человека

Вид животного	Масса тела, кг	Интегральные показатели		
		Средняя масса тела, г	Площадь поверхности тела, см^2	Отношение масса-поверхность
Мышь	0,018-0,060 (0,0003-0,009)	20 (0,0003)	61 (0,003)	3,05 (11,87)
Крыса	0,18-0,40 (0,003-0,06)	200 (0,003)	304 (0,017)	1,52 (5,91)
Морская свинка	0,10-0,40 (0,001-0,006)	400 (0,006)	480 (0,027)	1,2 (4,67)
Хомяк	0,11-0,50 (0,002-0,007)	122 (0,002)	–	–
Кролик	2,5-3,5 (0,036-0,05)	1500 (0,02)	1240 (0,07)	0,826 (3,21)
Собака	10,0-25,0 (0,14-0,36)	12500 (0,18)	400 (0,023)	
Мини-свинья	40-60	40000-60000	400	–
Человек	65-70 (1,0)	70000 (1,0)	18000 (1,0)	0,257 (1,0)

на графике относятся к буковым деревьям. Отсюда следует, что эта удивительная закономерность распространяется даже на растения.

Сплошной линией показана зависимость между поверхностью и массой для шара плотностью 1,0. Точки в правом верхнем углу относятся к буковым деревьям, а остальные отражают все многообразие растительного и животного мира.

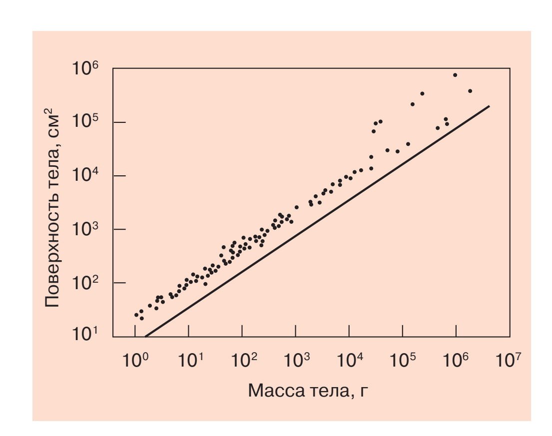
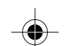
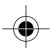


Рис. 7.1. Зависимость между поверхностью и массой тела в растительном и животном мире

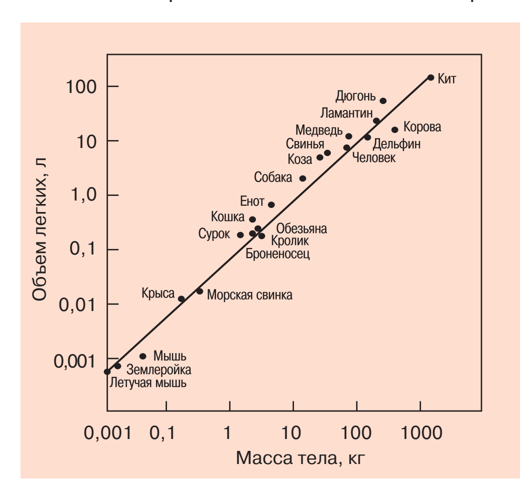


Рис. 7.2. Зависимость между объемом легких и массой тела у млекопитающих. Наклон линии указывает на простую пропорциональную зависимость

Относительный объем, занимаемый отдельными органами, по существу, не зависит от размеров тела, как показано на рис. 7.2 на примере объема легких млекопитающих; это справедливо даже для таких крупных обитателей океана, как дельфины и киты. Отсутствие зависимости характерно и для других органов, хотя иногда встречаются некоторые видовые особенности, и они, как правило, не являются неожиданными. Так, например, обычно сердце составляет 0,5-0,6% от массы тела почти всех млекопитающих, кроме скаковых лошадей и борзых собак, у которых оно крупнее.

Однако эта анатомическая закономерность не может распространяться на все уровни, поскольку живые организмы существуют в условиях некоторых ограничений, зависящих от их размеров. Одним из таких ограничений для наземных животных является необходимость в механической опоре для противодействия силе тяжести, в связи с чем наблюдается утяжеление ске-

лета у более крупных животных, однако оно поразительно мало. Было найдено, что масса скелета возрастает пропорционально массе тела в степени 1,13; для крупных животных многие авторы рассматривают это как большое техническое достижение природы.

Галилео Галилей считал [15], что «если деревянный брус выдерживает тяжесть, скажем, десяти равных ему брусьев, то подобная ему, но больших размеров балка не сможет выдержать веса десяти одинаковых с нею балок». Кто не знает, что лошадь, упав с высоты трех-четырех локтей, ломает себе ноги, тогда как собака при этом не страдает, а кошка остается невредимой, будучи брошенной с высоты восьми-десяти локтей, точно так же, как сверчок, упавший с верхушки башни, или муравей, упавший на Землю хотя бы из лунной сферы...». Понятно, что лошадь не спит на деревьях и ей не нужно взбираться туда или спрыгивать. Тем не менее, при моделировании и использовании аллометрических характеристик для экстраполяции следует основываться на *критериях подобия*, в данном случае, безусловно, на третьем и четвертом.

Заменят ли альтернативные модели животных?




Касаясь применимости понятий аллометрии к альтернативным моделям, не следует делать излишне категоричные суждения. По-видимому, нет ограничений для них в соответствии с четвертым и третьим критериями подобия, если это касается переноса экспериментальных данных в отношении клеточных элементов и их пулов у человека. Речь, естественно, идет об альтернативных моделях, выполненных на переживающих клетках и одноклеточных организмах. В то же время трудно даже представить любое построение в виде биологической модели, в которой мы могли бы проигнорировать пятое подобие, то есть *временной вектор модели*. Далее этот аспект будет рассмотрен. Мы покажем необходимость учета в аллометрических построениях такого параметра, как *физиологическое время*, а также значений временных факторов при построении экстраполяционных моделей.

Одновременно с принципами биомоделирования, ставшими уже классическими, Russel и Burch [24] предложили для достижения наибольшей ясности новую терминологию *альтернативного моделирования*:

✓ *частичное замещение* – когда альтернативный метод частично замещает эксперимент на животных и требует дополнительной альтернативной методики без животных, что является частью общей стратегии или последовательности проведения или полного замещения тестов с использованием животных;

- ✓ *батарея тестов* – серия тестов, выполненных в одно и то же время или в тесной связи друг с другом. Каждый тест внутри последовательности строится для получения дополнительной информации от предыдущего, а также для измерения различий дополнительного многофакторного токсического эффекта;
- ✓ *стратегия последовательных тестов* – тесты проводятся в строгой последовательности, а выбор каждого определяется достоверными результатами предыдущего уровня исследований. Это последовательный процесс в виде серии тестов, проводимых в определенном порядке, дающий искомый результат.

Количество альтернативных методов в настоящее время ограничено для практического применения. Наиболее приемлемые альтернативы применяются либо в токсикологических областях, либо для оценки безопасности лекарств и ксенобиотиков. Для большинства областей фармакологии и токсикологии, наиболее значимых и имеющих ключевое значение, *валидные* (лицензированные) альтернативные тесты отсутствуют.




В продвижении новых методов тестирования, определенных Европейским центром по валидации альтернативных методов (ECVAM), существует 5 ступеней: разработка теста; предварительное обоснование; официальное обоснование; независимая оценка; ввод в регулярное использование.

Шагая по этим «ступеням», эксперты определяют валидность метода тестирования и дают оценку токсикологической области релевантности в лекарственной безопасности. Получение валидной квалифицированной методики оценивается в соответствии с выделенными шагами процесса, сроками выполнения, материально-техническими и экономическими затратами, квалификацией персонала, а главное – соблюдением *требований экстраполяции* и *принципов подобия* биомодели в отношении прототипа-человека.

Оппоненты использования животных в опытах считают, что такие исследования имеют 50%-ю вероятность. Этот уровень говорит о том, что гипотеза, проверенная на модели, может не иметь подтверждения на реальном объекте. Вероятность такой гипотезы может быть статистически весьма мала, даже если на модели она была достоверна. Если же модели дают 25%-ю норму вероятности достоверности гипотезы, то для выработки более эффективного пути проверки гипотезы необходимо использовать животных-моделей, в том числе для нахождения других путей проверки гипотезы. При 50%-м уровне вероятности подтверждения гипотезы необходимо провести клинические наблюдения.

NB! Модель будет хорошей моделью, если не будет существовать существенных дисаналогий между моделью и моделируемым объектом, хотя в принципе модель и целевой объект не могут быть абсолютно идентичны или «изоморфны».

Повышенный интерес вызывает вопрос: является ли животное-модель и моделируемый объект подобными или различными и могут ли они быть в достаточной степени подобными для экстраполяции данных, полученных в модели, на моделируемый объект до степени такого различия, когда они могут быть невалидными? И, кроме того, если они подобны, можем ли мы использовать их? Эти размышления заставляют задуматься о том, что их подобие или различие не является нижним уровнем в оценке животных-моделей для биомедицинских и психологических исследований. Критичным является факт, изучаются ли (*фундаментальный вопрос науки)* и улучшаются ли сделанные ранее выводы через использование моделей (*прикладной вопрос науки*). А практически более важно доказать непосредственно валидность и подобность или, напротив, различия и невалидность. Важнее показать, что животные или альтернативные модели могут и должны быть оценены независимо от их подобия или различия.




Отвечая на поставленный вопрос: «Заменят ли альтернативные модели лабораторных животных?», — следует дать однозначный ответ, что на данном этапе развития науки это нереально даже в области токсикофармакологии. Более того, даже использование самых изощренных биомоделей-животных зачастую весьма далеко от показателей клинической практики. Никакие метафорические иллюзии не в силах заменить критичные точки определения *валидности* животных-моделей в отношении их прототипа — человека.

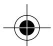
Метаморфозы подобия животных-моделей

Некоторые авторы все же пытаются доказать возможность полного исключения животных-моделей, пользуясь понятиями «сила» или «мощь» упрощения для прямой экстраполяции данных альтернативного моделирования на человека. Но в том то и суть, что цель использования животных-моделей лимитирована общими гипотезами, которые изначально должны быть *валидны* по контексту человеку. В оценке животных-моделей даже валидность не всегда является критичной точкой. Исследователь должен отделять реальную практику, с одной стороны, от защитников животных, в том числе существующих в средствах массовой информации и в агрессивных поступках, — с другой. Экспериментатор должен выступать не как консервативный профес-

сор в «очках-велосипеде», а как думающий собеседник, идеальный слушатель, который умеет услышать живой голос Творца. Бездушная механистичность эксперимента на животном столь же пагубна, как и интуитивно-лирическое мурлыкание о его замене на колбу с инфузориями. Следует внятно-понятно, но не назидательно аргументировать суть опытов.

Опыты в прошлой практике, например, при исследовании пищеварения на животных-моделях после работ И.П.Павлова были всего лишь исследованиями, подтверждающими уже описанные в литературе процессы, их повторением или углублением, а в целом такая модель была невалидна, даже если написано было иначе. В этом случае, действительно, чрезвычайно жаль замученных животных.

Опыты как они существуют и ожидаемый результат – модель даст те же результаты, что и моделируемый объект (например, при заражении животных инфекционными болезнями). При помощи генной инженерии можно получить модель генов, вполне идентичных генам человека, а на полученных тканях можно моделировать некоторые взаимодействия. Однако течение болезни получить на такой модели нельзя, результаты не будут идентичны течению болезни в организме человека. Такие модели должны быть дополнены альтернативными моделями, такими, как модели человеческих тканей или культуры органов, или непосредственным наблюдением за процессом на основе высоких технологий.



Опыты как они ожидаются в будущем. Животное-модель может быть использовано для выдвижения гипотез о различных воздействиях на организм человека. В научных исследованиях можно использовать и другие виды моделей для генерирования гипотез, без использования животных, например, машины (компьютер для моделирования нервной системы), математические модели (для предсказания действия лекарств и токсических веществ на клеточном уровне). Такое моделирование может стать целью само по себе. В клинической же практике, которая имеет дело с человеком, не может быть формального тестирования.

NB! Сначала все должно быть протестировано при тщательном контроле на животных, и только потом должны быть проведены клинические испытания. Кроме того, должны быть проверены те показатели, которые на животных-моделях носили статистический и нелинейный характер.

Выше мы рассмотрели принципы подобия и соответствующего им анализа размерностей мультипликативным отношениям между величинами. В этом случае отношение одной величины к другой означает, во сколько раз одна из них больше другой.



В биомедицине все более активно разрабатываются методы, позволяющие анализировать неполное, приближенное подобие. Создание новой, «неклассической» теории подобия позволяет показать, как переменные, характеризующие элементы сравниваемых систем, преобразуются друг в друга иным, более сложным образом в исследованиях на моделях-животных.

В отличие от обычного, линейного подобия, основанного на мультипликативных отношениях между величинами, нами в этих случаях предлагается использование нелинейного подобия биомодели и прототипа.

Например, рассматриваются n переменных величин $x_{11}, x_{21}, \ldots, x_{n1}$, которые находятся в функциональных зависимостях с переменными $x_{12}, \ldots, x_{n2}$:

$$x_{12} = f_{12}\ x_{11};\ x_{22} = f_{22}\ x_{21};\ \ldots;\ x_{n2} = f_{n2}\ x_{n1}. \qquad (7.14)$$




На заданные функции $f_{i1} (1 \le i \le n)$ накладывается ряд ограничений. Динамические биологические параметры должны быть непрерывными и дифференцируемыми, однозначными или, конечно, многозначными. В этом случае предполагается особое условие выбора однозначной ветви соответствующей функции. Еще одним ограничивающим условием являются непрерывные и дифференцируемые частные производные. Функции $f_{12}, \ldots, f_{n2}$, удовлетворяющие приведенным условиям, называются *функциями нелинейного преобразования* переменных $x_{11}, \ldots, x_{n1}$.

Затем формулируются положения, аналогичные обычным положениям классической теории подобия. При этом если два явления нелинейно подобны, то искомые нелинейно-относительные величины явлений удовлетворяют тождественным замкнутым системам уравнений, выраженных в нелинейно-относительной форме [4, 6, 7].

В модельных построениях, которые мы приводили выше, любые попытки линеаризации подобий могут не только исказить, но и извратить конечные результаты, порождая метафорические иллюзии. «Сила» или «мощь» упрощения, как его именуют некоторые авторы, становится зачастую самодовлеющей и даже философской категорией. Они доказывают, что это необходимо пока в просветительных и педагогических целях, а вот на следующем этапе... Но такой будущий этап не только не нужен, но и вреден, поскольку дает иллюзии проблесков прозрения, а не новые знания. Такие популистские упрощения не имеют ничего общего с понятиями приближенного или неполного подобия, подменяя явления нелинейных подобий явно линейными процессами. Это создает нереальные метаморфозы в биологи-

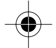
ческом моделировании и явные натяжки при попытках экстраполяции на прототип, когда не скальпель нужен, а проницательность, разложенная по файлам.

От линейных различий к нелинейным подобиям

Известные математики не раз высказывались в том смысле, что наступивший XXI век будет веком *нелинейной математики,* поскольку все линейные процессы изучены, а многообразие нелинейностей бесконечно. Вряд ли это абсолют, хотя в том, что касается биомоделирования, они, несомненно, правы. Действительно, требуются новые взгляды и решения, особенно при попытках экстраполяции с животных на человека.

Переход от обычного подобия к нелинейному представляет собой существенный шаг в развитии математического аппарата. Это развитие вполне естественно, потому что нет оснований для предпочтения мультипликативных отношений всем остальным.

Для органов чувств человека характерны именно тождественные мультипликативные отношения. Например, мы воспринимаем форму мультипликативно подобных фигур как одинаковую [6]. Если же фигуры будут нелинейно подобны друг другу, то их форма будет восприниматься как разная. Но нет никакой уверенности в том, что это имеет место у всех живых существ. Если человек различает вариации геометрических фигур как разные, то для многих животных важен общий облик, а не разные формы начертания многоугольника – это ещё одна метаморфоза упрощения.



Мы должны отдавать себе отчет в том, что при построении моделей сложных систем, в том числе психических процессов, научное лукавство является почти обязательным элементом. По мере развития математики и техники мозг эволюционировал в умах ученых от аппарата Морзе, релейной станции, компьютера до некоей голографической конструкции по Прибраму. Эти «модели» являются временной уступкой обстоятельствам на определенном уровне развития науки.

NB! При построении модели на основе нелинейной теории подобия необходимо иметь в виду трудность, связанную *с проблемой измерения*. Обычно измерение связано с определением мультипликативного отношения между измеряемой величиной и некоторой другой, принятой за единицу измерения, на которой строится теория подобия.

Суть медицинских исследований заключается прежде всего в поиске различий. Сам принцип диагностики основан на отбрасывании тех показателей, жалоб больного или данных инструментального об-



следования, которые «затуманивают» суть дифференциального диагноза. Хочу напомнить, что в медицине нет понятия «интегральный диагноз», тогда как «дифференциальный диагноз» звучит как гимн врачу-диагносту. Это успех врача, но не вершина его искусства. Больному не нужен диагноз, ему нужно здоровье. Дать его ему – вот апофеоз врача. Но это уже область нелинейных процессов. К сожалению, не дальше мы ушли и в медико-биологических исследованиях.

NB! Проблема в том, что мы живем в мире нелинейных процессов, а подобия и различия описываем с помощью линейной математики.

Числовые показатели и значения нейтральны. Значимость их приоритета лишь в системе измерений.

Числовые значения миллиона кубометров бетона и миллиона песчинок подобны по количеству числовых знаков, но не в системе измерений.

В биологии и медицине между мультипликативным и аддитивным физическим подобием имеется существенное различие. *В одном случае* рассматривается совокупность разнородных величин, характеризующих один и тот же объект. Тогда константы подобия различны для разных величин, и требуется уравнение связи для *переноса отношений* с модели на оригинал. Сам по себе этот факт не вытекает из идеи биологического подобия. В самом деле, если нам известно, что один объект подобен другому, то мы можем переносить соотношения между размерами одного на другой, не интересуясь уравнением. *В другом случае*, сравниваемые однотипные величины, например размеры или отношения, будут иметь безразмерный характер, и мы можем их корректно математически описать.

Аддитивное биологическое подобие ближе к пространственному подобию. Поскольку соотношения подобия аддитивны, имеет смысл сопоставлять в сравниваемых системах также аддитивные, а не мультипликативные соотношения. Тогда величины $x_1', \ldots, x_n'$ и соответственно $x_1'', \ldots, x_n''$ нужно *складывать* и *вычитать*, а не *множить* и *делить*. Это означает, что они должны быть однотипными. Бессмысленно складывать и вычитать, например, длину и массу.

NB! В то время как в обычной теории подобия модель, также как и прототип, представляет собой группы свойств одного объекта, в аддитивной теории, наоборот, модель и образец должны представлять одно свойство, распределенное на множество различных объектов.

Например, измеряя артериальное и венозное давление, скорость пульсовой волны и ΔP между ними у разных животных и человека, мы имеем дело с равными значениями одной величины, характеризующей многие биообъекты.

Однородность сопоставляемых величин дает возможность делать выводы от модели к человеку без анализа уравнений, связывающих все характеризующие их величины. Очевидно, что в случае аддитивного подобия речь идет о переносе аддитивных соотношений. Эти соотношения должны быть *аддитивно безразмерными* и при делении друг на друга давать величины одинаковой размерности. Мультипликативное отношение, не зависящее от абсолютных значений сравниваемых величин, определит *нелинейное подобие* [4, 6, 7].

Можно определить аддитивное отношение, если из одной величины вычесть другую. Полученная разность будет выражать отношения при самых различных значениях соотносящихся величин. Если мы из одной длины вычтем другую, то получим величину той же размерности, но связанную мультипликативным отношением с единицей измерения. В качестве такой единицы можно взять одну из соотносящихся величин. В аддитивном случае роль *единицы* играет *нуль*. В качестве нуля берется значение одной из сравниваемых величин. Полученная разность показывает, насколько другая величина превышает этот нуль. Вспомним гениального Н.Лобачевского, который, декларируя «1 = 2», выводил следствия из разряда «всякое число равно нулю». Маститые ученые считали это чудачеством, а автора определили в безграмотные шутники. Поистине, никогда нельзя торопиться с заключениями. Стоит посоветоваться с Историей, она достаточно беспристрастная Дама.

NB! Если все константы *нелинейного аддитивного подобия одинаковы*, то любое *аддитивно безразмерное отношение*, найденное в модели, можно *переносить на прототип.*

Совокупность всех аддитивно безразмерных отношений между отдельными величинами, характеризующими модель и образец, можно рассматривать как одно отношение – $R1$. Если константы подобия c_1 ,.., c_n различны для разных величин, то отношения между отдельно взятыми величинами x_1', ..., x_n' и соответственно x_1'', ..., x_n'' не будут одинаковыми. Но при условии тождественности формы уравнений, связывающих x_1', ..., x_n' и соответственно x_1'', ..., x_n'', можно приравнивать друг к другу соответствующие отношения отдельных элементов по всем остальным, вместе взятым. Поэтому тождественность уравнений означает вместе с тем тождественность отношений, понимаемых в указанном смысле.

Наличие констант подобия и тождественность уравнений связи необходимо совместить для того, чтобы явления могли считаться подобными и равняться единице. Приведем рассуждение, соответствующее тому, которое имеет место в обычной теории подобия, но уже для случая *нелинейного подобия*.

Пусть одна из сравниваемых систем описывается уравнением:

$$\varphi_i\,(x_1', \ldots, x_n') = 0. \qquad (7.15)$$

Для второй будет верно:

$$\varphi_i\,(x_1'', \ldots, x_n'') = 0. \qquad (7.16)$$

Подставляя в (7.15) равенство (7.16), получим:

$$\varphi\,[(c_1 + x_1'), \ldots, (c_n + x_n')]. \qquad (7.17)$$

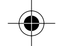
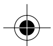
Параллельное существование уравнений (7.15) и (7.16) будет возможно только в том случае, когда все константы аддитивного подобия выйдут из-под знака функций φ_i в виде одного

$$\varphi_i\,[c_1 + x_1'), \ldots, (c_n + x_n')] = y_1(c_1, \ldots, c_n) + y_1(x_1', \ldots, x_n') = 0. \quad (7.18)$$

При условии $\psi\,(c_1, \ldots, c_n) = 0$ уравнения $\varphi_i = 0$ будут инвариантными по отношению к произведенному преобразованию.

Функции φ_i, обладающие указанным свойством, и отвечающие им уравнения можно назвать аддитивно гомогенными [4, 6, 7].

В теории мультипликативности свойством гомогенности обладают функции типа степенных комплексов $x_1^{\alpha_1}, \ldots, x_n^{\alpha_n}$, в которых степени $\alpha_1, \ldots, \alpha_n$ – отвлеченные числа. В аддитивном случае аналогичную роль будут играть функции типа $\alpha_1 x_1 + \ldots + \alpha_n x_n$, где $\alpha_1, \ldots, \alpha_n$ – отвлеченные числа. Если $\alpha_1 x_1' + \ldots + \alpha_n x_n' = 0$ и $\alpha_1 x_1'' + \ldots + \alpha_n x_n'' = 0$, то, пользуясь соотношениями подобия, получим:

$$(\alpha_1 x_1 + \ldots + \alpha_n x_n) + (\alpha_1 x_1' + \ldots + \alpha_n x_n'') = 0. \qquad (7.19)$$

Такое равенство (8.19) можно записать в виде:

$$(\alpha_1 c_1 + \ldots + \alpha_n c_n) + (\alpha_1 x_1' + \ldots + \alpha_n x_n'') = 0. \qquad (7.20)$$

Отсюда очевидно, что условием инвариантности уравнения по отношению к аддитивным преобразованиям подобия будет следующее соотношение: $\alpha_1 c_1 + \ldots \alpha_n c_n = 0$. Левую часть этого уравнения можно назвать подобием аддитивности.

В этом случае все члены уравнения соединены знаком плюс. Очевидно, что некоторые из членов должны иметь отрицательное значение. Ноль правой части означает, что сумма положительных членов равна сумме отрицательных: $\Sigma\alpha_i c_i - \Sigma\alpha_k c_k = 0$. Вместо c_i и c_k подставим их значения из уравнения (7.15) и получим

$$\Sigma\alpha_i(x_i'' - x_i') = \Sigma\alpha_k(x_k'' - x_k'). \qquad (7.21)$$

Эти соотношения преобразуем так, чтобы каждая часть уравнения содержала величины, относящиеся к одной системе:

$$\Sigma\alpha_i x_i'' - \Sigma\alpha_k x_k'' = \Sigma\alpha_i x_i' - \Sigma\alpha_k x_k'. \qquad (7.22)$$

Безусловно, аддитивно безразмерные комбинации величин можно рассматривать в качестве аналогов критериев подобия. Это уже аддитивные критерии нелинейного подобия. Как и в обычном случае, такие критерии одинаковы у обеих сравниваемых систем и могут стать базой для расчетов в реальных условиях биологического моделирования и экстраполяции, а также в наиболее трудных для трактовки случаях переноса, например, при построении моделей психофармакологического воздействия на мнестические и сложные психические функции. Статистический принцип организации нейрональных механизмов мозга обусловливает сложность извлечения информации из интегральных электрограмм. Это требует привлечения современных методов анализа случайных процессов и использования компьютеров.

Валидность материальных и виртуальных моделей

Развитие альтернативных методов и компьютерных технологий не только не отвергает, но и существенно обостряет проблему оптимизированного и рационального, а значит и гуманного, использования животных-моделей [4, 26, 29]. В этом ключе по-прежнему наибольший интерес вызывает проблема, являются ли животные-биомодели и моделируемый объект подобными. Они могут быть, в достаточной степени, подобными для экстраполяции данных, полученных в модели, и, в то же время, отличаться от объекта [27].




В качестве примера можно использовать клише: «как сравнивать яблоки и апельсины» для доказательства того, что эти два предмета несопоставимы друг с другом. Если яблоко является моделью апельсина, можно ли узнать что-либо об апельсине, изучая яблоко. Визуально эти два фрукта существенно отличаются друг от друга. На анатомическом уровне они имеют шарообразную форму, подобные размеры, покрыты кожурой, имеют семена и мякоть, растут на деревьях и имеют схожие стадии развития, оба имеют в составе высокое содержание воды, кислоты и клеточную структуру. Однако на тонком морфологическом, молекулярном и функциональном уровне они во многом различны и не являются идентичными, имеющими меньше сходств, чем различий [27].

Валидность лимитирована как критерий оценки животных-моделей, так как она ограничена в идентификации подобий между моделью и объектом моделирования. Однако можно учиться на линейных различиях, подразумевая путь к нелинейным подобиям. Важнейшая теория, принадлежащая лингвистике и философии, гласит, что суть вещей можно познать на контрасте. Большая часть того, что мы знаем

о понятии «добра», пришла через понятие «зла», «правильно» – из «неправильно», «живой» – из «неживой» «вверх» – из «вниз». Многое познается из контекста – некоторые слова и их значения могут иметь диаметрально противоположный смысл, связанный с контекстом. Сравнением контраста и различия познается мир, в том числе и через валидацию.

NB! Валидация (validation) – это крупномасштабное внутрилабораторное исследование, подготовленное в условиях независимости и организованное для получения более определенной оценки релевантности и надежности оптимизированного метода для практических целей.

Сравнительная морфология, физиология, фармакология и токсикология обеспечивают глубину познания, которую не дают классические анатомия или физиология из-за огромного набора переменных. Сравнение различий поможет получить такой пример. В одном случае индивидуальные отличия приводят к болезни, в другом случае – нет. Различия между двумя последовательностями будут информативными для понимания и углубления знаний о болезни и ее лечении. В дальнейшем, если подобия не подтверждаются, а модель является невалидной, можно разработать другие возможности для повышения информативности или углубления ожиданий, что зачастую и предопределяет прогресс науки. Ибо думать – значит творить!




В последние годы под эгидой Европейского Совета в Северной Италии возник Европейский Центр по валидации альтернативных методов (ECVAM). Центр способствует разработке альтернативных (заменяющих эксперименты на животных) методов, проверяет и утверждает адекватность новых или уже имеющихся методов [10, 17].

NB! Валидация альтернативного метода – это процесс, при котором уместность применения и его надежность устанавливается для конкретной практической цели.

Новые методы тестирования вводятся в процесс *превалидации*. Если этот процесс прошел успешно, они проходят процесс официальной валидации [22, 24, 27].

Кроме того, валидация может быть рассмотрена как крупномасштабная версия третей стадии превалидации, на которой тестируется большое количество химических средств, и при этом нет необходимости иметь большое количество лабораторий.

Протокол и имитационная модель метода тестирования на первой стадии изменяются в пользу применения альтернативных методов в обычной лаборатории (с приоритетным экспериментом по использованию теста). Оценка, сделанная на второй стадии вносится в протокол,

передаваемый в следующую лабораторию с внесением необходимых изменений по использованию альтернативных методов. На третьей стадии оценивается релевантность и надежность тестов в условиях независимости в трех или большем количестве лабораторий (две первые также включены в это число).

NB! Превалидация (prevalidation) – внутрилабораторное исследование, имеющее незначительный масштаб, проводимое в три этапа для гарантии того, что протокол и имеющаяся модель метода тестирования достаточно оптимизированы и стандартизированы для включения в официальное изучение валидности

Результатом превалидационных исследований является то, что в оптимизационный протокол вносятся данные, которые могут быть использованы в официальном валидационном исследовании. В превалидации и валидации могут принимать участие различные национальные и международные институты с достаточным количеством знаний и опыта. В *стадии превалидированных продуктов* описывают методы, которые используют далее и дают представление о критериях для повторимости и прогнозирования результатов. *Стадия, предшествующая валидации*, включает статус метода, предшествующего официальной валидации.




Высокоточная модель отражает существенные моделируемые механизмы, низкоточная – соответствует моделируемым механизмам в малой степени. В опытах по токсичности исследователи работают с моделью, от которой требуется такая же реакция на лекарства, как и у целевого объекта, в терминах существенности, эффективности и токсичности. В этом случае точность модели является критичной. Модель, чтобы быть полезной, должна учитывать, что лекарства и другие продукты тестируются для их последующего использования людьми. В противовес этому, в фундаментальных и прикладных исследованиях функционирование модели рассматривается с других позиций и гораздо шире. Изначально низкоточные модели используют для выдвижения гипотезы, которая будет проверена для моделируемого объекта [10, 14, 16].

NB! Валидность модели означает, что модель и моделируемый объект подобны или модель правильно отражает действительность.

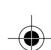
Валидность является следствием надежности: отражение содержания проблемы, воспроизводимости и точности измерений. С точки зрения моделирования надежность не является следствием подобия или точности соответствия модели объекту, а отражает точность измерения соответствующих переменных модели.

Соотношения между валидностью и проблемой оценки животных-моделей являются комплексными и часто трудно понимаемыми. A. Worth [29] предложил такую классификацию:

- ✓ животное-модель никогда не является абсолютной и полностью валидированной моделью;
- ✓ животные-модели, для которых зарегистрирована определенная степень валидации, не всегда являются эффективными для экспериментальной работы;
- ✓ большинство животных-моделей в биомедицинских и психологических исследованиях не являются валидными, даже в описанных случаях.

Так, за замену животных альтернативными моделями на всех этапах образовательного цикла ратует Международная Сеть (Inter NICHE), которая предлагает включать в процессы исследований и обучения следующие альтернативные методы:

- ✓ мультимедийное компьютерное моделирование (виртуальная реальность, широко распространенная и использующая компьютерный потенциал и программное обеспечение);
- ✓ фильмы и видео (цифровое видео легко встраивается в мультимедийные программы);




- ✓ модели, манекены и симуляторы (классические анатомические средства, манекены для выработки навыков взятия крови, интубации, основных хирургических навыков);
- ✓ этические источники трупов животных и тканей (для выработки ветеринарных навыков берут трупы животных, умерших своей смертью или в результате несчастного случая);
- ✓ клинические работы с животными и волонтерами (работа студентов в клиниках и помощь при работе с реальными пациентами);
- ✓ проведение экспериментов студентами (на мышах, крысах, собаках, кошках и других млекопитающих можно проводить такие эксперименты, как снятие ЭЭГ, ЭКГ и др.);
- ✓ лаборатории *in vitro* (в исследованиях *in vitro* применяют ткани и клетки, которые нужны при изучении дыхания клетки и электронного транспорта, также некоторые навыки можно получить при использовании растений – картофеля или свеклы – вместо печени животных) [23].

Кроме того, имеется книга «От морской свинки к компьютерной мыши» с CD, DVD, базой данных и web-версией, переведенная на 12 языков, в которой авторы из разных стран представили свои материалы в разнообразной форме: видеофильмы, библиотека мультимедийных компакт-дисков, web-сайтов.

Резюмируя изложенное, следует еще раз подчеркнуть, что валидность относится к модели, а модель и целевой объект никогда не могут быть полностью повторяющими друг друга, то есть она относится только к некоторым моделируемым аспектам или взаимодействиям.

NB! Степень валидности модели является функцией, аккумулирующей аспекты сопоставления и нахождения подобия, как, например, в сравнении животного-модели с альтернативной батареей тестов или в оценке биоэквивалентности лекарств-дженериков.

Валидность постоянно развивается и она не является конечным критерием оценки. Исследователи никогда не могут сказать, что они имеют модель депрессии в строгом смысле слова, но они могут изучать на какой-то модели гипотезы, касающиеся этого нарушения. При окончательном анализе необходимо пересмотреть гипотезы относительно человека, помня о том, что модель, возможно, не соответствует человеку, даже если исследования выполнены на лучших геномодифицированных мышах или на приматах.




NB! Валидность часто лимитирована подтверждением тех аспектов, которые уже были известны к моменту начала исследований, то есть они никогда не станут моделью для новых знаний.

В этом случае валидность превратится в тупик для талантливого ученого или в «поле чудес» для ортодоксального.

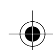
Валидность является отправной точкой для достижения цели, но даже при достижении высокой точности модели, она, в этом случае, не даст исследователям ничего нового или не позволит углубить знания.

Потенциальная эффективность животного-модели заключается в анализе функционирования, а не в подтверждении или оценке более или менее известных фактов. Последнее заблуждение часто эксплуатируется исследователями, которые, даже не претендуя на новые знания, лишь умножают страдания животных. Они не вправе использовать животные-модели лишь для подтверждения уже известных гипотез о недомоганиях у человека.

Литература

1. *Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Насонова Т.А., Есауленко И.Э., Попов В.И.* Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. – *М.-Воронеж: ИСТОКИ, 232 с., 2004.*
2. *Каркищенко Н.Н.* Психоунитропизм лекарственных средств. – *М.: Медицина, 1993.*

3. *Каркищенко Н.Н.* О возможности экстраполяции преклинических психофармакологических исследований на человека // *V симпозиум по клинич. фармакологии с международным участием, Венгрия, 93, 1980.*
4. *Карищенко Н.Н.* Основы биомоделирования. – *М.: Изд-во ВПК, 607 с., 2004.*
5. *Красовский Г.Н.* Прикладные аспекты использования аллометрии в экологии человека // *Вестник РАМН, 37, с. 3942, 2000.*
6. *Andrew A.M.* Design for a similarity // *ICTP, Paris, 2007.*
7. *Barlow P.K., Pask G.* The similarity in one's own image. – *Harvard Univ. Press, Cambridge, 2006.*
8. *Boxenbaum H.* Interspecies scaling, allometry, physiological Time, and the ground plan of pharmacokinetics // *J.Pharmacokinetics and Biopharm., vol. 10, 2, pp. 201-227, 1982.*
9. *Boxenbaum H.* Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance: extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin // *J. Pharmacokinetics and Biopharm., 8, pp. 165-176, 1980.*
10. *Brown N.A.* Selection of test chemicals for the ECVAM international validation study on *in vitro* embryotoxicity tests // *ATLA, 30, pp. 177-198, 2002.*
11. *Chun C., Heineken K., Szeto D. et al.* Application of factorial design to accelerate identification of CHO growth factor requirements // *Biotechnology Progress, 19, pp. 52-57, 2003.*




12. *Comber M.H.I, Walker J.D, Watts C. et al.* Quantitative structure-activity relationships for predicting potential ecological hazard of organic chemicals for use in regulatory risk assessments // *J. Environmental Toxicology and Chemistry, 22, pp. 1882-1828, 2003.*
13. *Cox M.* Progress on regulations for human-derived therapeutic products // *Medical Device Technology, 14, pp. 32-34, 2003.*
14. *ESAC* – The use of scientifically validated *in vitro* tests for embryotoxicity // *ATLA, 30, pp. 265-273, 2002.*
15. *Galilei G.* Dialogues concerning two new sciences, 1637 / Translated by H. Crew and A. De Salvio. – *Macmillan, New York, 1914.*
16. *Genschow E., Spielmann H., Scholz G. et al.* Validation of the embryonic stem cell test (EST) in the international ECVAM validation study on three *in vitro* embryotoxicity test // *ATLA, 32, pp. 209-244, 2004.*
17. *Harvey P.H., Mace G.M.* Comparisons between taxa and adaptive trends: problems of methodology // *In: Curent Problems in Sociobiology (Ed. King's College Sociology Group), pp. 343-361. Cambridge, UK: Cambridge University Press.*
18. *Karkischenko N.N.* Uridine: possible endogenus anxiolytic // *Abstr. of the 6th General Meet. of the Europ. Soc. for neurochemistry: «Molecular basis of neural func tion», Prague, 1986.*
19. *Kirkwood J.K.* Use and pitfalls of allometry: A valuable tool in comparisons and extrapolations between species and in ethical considerations concerning the use of one species to model another // *ATLA, 32, Suppl. 1, pp. 209-213, 2004.*

20. *Kirsch-Volders M., Sofuni T., Aardema M. et al.* Report from the *in vitro* micronucleus assay working group // *Mutation Research 540, pp. 153-163, 2003.*
21. *Koch V.* Reporting noncompliance in the animal facility // *Lab Animal, 32, p. 27, 2003.*
22. *Kostrubsky V.E., Strom S.C., Hanson J. et al.* Evaluation of hepatotoxic potential of drugs by inhibition of bile-acid transport in cultured primary human hepatocytes and intact rats // *Toxicological Sciences, 76, pp. 220-228, 2003.*
23. *Pellizzer C., Adler S., Corvi R., Hartung T., Bremer S.* Monitoring of teratodenic effects *in vitro* by analysing a selected gene expression pattern // *Toxicology in vitro, 18, pp. 325-335, 2004.*
24. *Russel W.M.S., Burch R.L.* The principles of human experimental technique. *– London, UK: Methuen. 238 p. 1959.*
25. *Seiler A., Buesen R., Hayess K. et al.* Curent status of the embryonic stem cell test: the use of recent advances in the field of stem cell technology and gene expression analysis. – *ALTEX, 2006.*
26. *Spielmann H., Seiler A., Bremer S. et al.* The practical application of three validation *in vitro* embryotoxicity test // *ATLA, 32, pp. 527-536, 2006.*
27. *Shapiro K.J.* Animal model research: the apples and oranges quandary // *ATLA, 32, Suppl. 1, pp. 405-409, 2004.*
28. *Vervei N., van Burgsteden J.A., Krul C.A.M. et al.* Prediction of *in vivo* embryotoxic effect levels with a combination of *in vitro* studies and PBPK modeling // *Toxicology Letters, 165, pp. 79-87, 2006.*
29. *Worth A.P.* The principles of validation and the ECVAM validation process // *ATLA, 32, pp. 623-629, 2004.*

